

Denosumab e rischio fratturativo nel trapianto di rene

Articoli originali

Michele Marchini¹, Matteo Trezzi¹, Michela Ardini¹, Laura Panaro¹, Sonila Mocka¹, Paola Bizzoni², Davide Rolla¹

1 UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia, Italia
2 UO Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia, Italia



Michele Marchini

Corrispondenza a:

Michele Marchini
UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea - La Spezia
Via Vittorio Veneto, 197
19124 La Spezia
tel/Fax 0187534286
E-mail: michele.marchini@asl5.liguria.it

ABSTRACT

Introduzione: I pazienti con trapianto di rene hanno un elevato rischio di sviluppare malattia ossea. L'anticorpo monoclonale denosumab (Den) legando RANKL, riduce l'attività osteoclastica e aumenta la densità minerale ossea (BMD), riducendo il rischio di fratture. Abbiamo studiato l'efficacia e la sicurezza di Den in pazienti con trapianto di rene che hanno sviluppato fratture ossee.

Pazienti e metodi: Tredici pazienti con trapianto renale (età 50-79 7 M e 6 F), con una media di 9,9 anni di trapianto, con funzione renale sostanzialmente conservata (eGFR 62 ± 15 ml/min/1.73m²) che hanno sviluppato fratture low-energy (21 dorsali e 1 lombare) dopo il trapianto, sono stati sottoposti a terapia con denosumab e valutati per un periodo di due anni (4 dosi da 60 mg) con DEXA vertebro-femorale e morfometria assorbitiva (MXA).

Nel periodo di osservazione sono state raccolte le altezze vertebrali e il loro rapporto postero-anteriore (P/A) e i valori della BMD vertebrale, femorale e del radio. La terapia immunosoppressiva comprendeva CNi e MMF e 8 su 13 pazienti prendevano prednisone. Inoltre, i pazienti ricevevano una dose di 450.000 UI di colecalciferolo all'anno. Whole-PTH, 25-OH D3, fosfatasi alcalina (ALP) sono stati valutati.

Risultati: Dopo 2 anni di terapia con Den, la DEXA evidenziava un significativo aumento del T-score vertebrale (da -2.12 ± 0.35 a -1.67 ± 0.35 ; $p < 0.02$), mentre T score femorale e radiale erano immutati (-1.86 ± 0.21 versus -1.84 ± 0.23 e -3.04 ± 0.42 versus -3.19 ± 0.45 , rispettivamente). Abbiamo trovato un ridotto tasso di incidenza di fratture vertebrali/paziente-anno rispetto al periodo pre e post Den 0.17 [95 CI 0.11-0.24] vs 0.07 [95% CI 0.02-0.3] rispettivamente. Nessuna modificazione significativa di Whole-PTH (89.3119.9 pg/ml versus 68.389.8 pg/ml), 25OH D3 (24.022.75 ug/L versus 26.672.29 ug/L) e ALP (78.4612.73 UI/L versus 56.777.14 UI/L) veniva riscontrata. Non si sono verificati effetti avversi.

Conclusioni: Il Den migliora la BMD vertebrale e sembra ridurre il rischio di fratture vertebrali low-energy nel trapianto di rene.

PAROLE CHIAVE: Denosumab, frattura da fragilità, osteopatia del trapianto

Introduzione

Le fratture scheletriche costituiscono una complicanza severa e disabilitante del trapianto renale (Tx) con un'incidenza fratturativa da 5 a 34 volte (M versus F) superiore a quanto rilevato nel soggetto normale [1].

Il Tx contribuisce solo in parte a migliorare i disturbi del metabolismo minerale, perché la possibile persistenza di elevati livelli di PTH e di FGF-23 [2], l'allungamento dei tempi di mineralizzazione insensibile agli effetti della vitamina D [3] e, soprattutto, l'interferenza degli immunodepressori sul metabolismo osseo [4, 5] inducono una costante perdita della densità e della qualità minerale scheletrica, aumentando il rischio fratturativo.

Il denosumab (Den), un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con alta affinità al RANKL, bloccando l'interazione tra RANK e RANKL, inibisce l'osteoclastogenesi e l'attività osteoclastica con conseguente aumento della densità minerale ossea, mimando l'effetto fisiologico dell'osteoprotegerina. Il suo utilizzo nell'osteoporosi postmenopausale è ormai consolidato, con un'efficacia superiore ai bifosfonati nel migliorare la densità minerale e nel ridurre il rischio di fratture low-energy [6, 7]. Nei Pazienti sottoposti a trapianto renale, tuttavia, mancano le evidenze di una reale riduzione del rischio fratturativo, a fronte di un sensibile e documentato miglioramento della densità minerale scheletrica [8].

Nel presente studio è stato valutato, oltre alla BMD, il rischio fratturativo mediante morfometria vertebrale con DEXA dopo 2 anni di trattamento con denosumab, somministrato ad una coorte di pazienti sottoposti a trapianto di rene con fratture singole o multiple *low-energy* del rachide dorso-lombare, ad alto rischio di nuove fratture [9].

Pazienti e metodi

Lo studio, della durata di 2 anni, veniva effettuato in pazienti sottoposti a trapianto di rene. A tutti i pazienti veniva richiesto un consenso scritto in accordo con le regole del Comitato Etico locale. Sono stati trattati con Den 13 pazienti (7 M – 6 F in post-menopausa; età: 50-79 aa), sottoposti a trapianto di rene con un follow-up medio di 9,9 anni, con funzione renale normale o solo lievemente ridotta (creat. 1.1 ± 0.31 mg/dl – GFR [CKD-EPI] 62 ± 15 ml/min/1.73m²), affetti da fratture vertebrali low-energy (21 dorsali ed 1 lombare), identificate mediante morfometria assorbitiva (MXA) associata a DEXA vertebro-femorale (Hologic DQR-4500A), e con elevato rischio di sviluppare nuove fratture. Tutti i pazienti assumevano CNI e MMF; 8 soggetti assumevano prednisone (Tabella 1).

I criteri di esclusione erano costituiti da un'insufficienza renale stabilizzata (creat. > 1.5 mg/dl), un severo iper o ipoparatiroidismo (whole PTH > 400 pg/ml o < 10 pg/ml) o una condizione di ipo o ipercalcemia (Ca tot. < 8 o > 10.5 mg/dl). I pazienti venivano trattati con denosumab (Prolia 1 ff s.c. da 60 mg ogni 6 mesi per 2 anni consecutivi). A tutti i soggetti venivano prescritti sali di calcio (1 gr/die) e vitamina D nativa (450.000 UI all'anno). La morfometria vertebrale consentiva di valutare 9 corpi vertebrali, misurando le altezze vertebrali anteriori e posteriori e il loro rapporto (P/A). Per soglia di frattura veniva considerata una riduzione di 4 mm dell'altezza globale del corpo vertebrale o una riduzione > 20% delle altezze vertebrali confrontate tra loro (anteriore/media/posteriore). Nel contempo, mediante DEXA, veniva misurata la BMD vertebrale, femorale e radiale. Le misurazioni mediante MXA e la BMD venivano effettuate a tempo zero e dopo due anni dalla somministrazione di Den. La funzione renale veniva misurata utilizzando la formula CKD-EPI e venivano inoltre dosati whole PTH (Diasorin; v.n. 6-36 pg/ml), 25OHD₃; fosfatasi alcalina (v.n. 5-130 UI/L), calcemia e fosforemia con metodiche routinarie.

Sesso	BMI (kg/m ²)	aa dal Tx	IS	eGFR ml/min/1.73m ²	FRAX score %	PTH pg/ml	Ca tot mg/dl	P mg/dL	25-OHD3 Ug/L	ALP (UI/L)
M	27,1	10	Tac MMF	82	20	31	8,6	2,5	29	58
M	28	26	Eve MMF dC	55	24	6070	9,3	2,9	19	64
F	27,8	3	Cya MMF	43	16	70	9,4	4	14	150
F	33,3	2	Tac MMF dC	67	36	25	8,8	2	15	73
M	27,1	7	Tac MMF dC	83	18	30	8,6	3,2	14	100
M	25,3	23	Tac MMF dC	57	23	43	8,9	2,2	29	103
M	38,3	2	Tac MMF dC	50	12	141	9,3	2,1	20	116
F	26,3	13	Cya MMF	75	16	26	8,9	2,9	38	37
M	23,9	12	Tac MMF dC	85	16	21	9	3	27	64
F	20,2	3	Tac dC	49	33	40	9,5	2,8	45	52
M	26,8	12	Tac MMF dC	54	21	32	9,5	2	24	60
F	26,4	15	Cya MMF dC	45	34	70	9,3	3	22	39
F	23,1	1,5	Tac MMF dC	71	26	36	8,7	3,8	30	45
Media	27,2	9,9		62	22,7	48	9	2,8	25	73,9

Tabella 1: Caratteristiche cliniche e biumorali. IS: terapia immunosoppressiva; BMI: body mass index; Ca: calcio totale; P: fosforemia; PTH: paratormone; 25-OHD3: calcidiolo; ALP: fosfatasi alcalina; Tac: Tacrolimus; CyA: ciclosporina; MMF: micofenolato mofetile; dC: prednisone.

Analisi statistica

Il test dei ranghi con segno di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare le variazioni dei dati densitometrici, e dei parametri del metabolismo minerale. L'incidenza di fratture/paziente-anno di trapianto pre e post Den è stato confrontato dopo 2 anni di trattamento. L'analisi statistica è stata effettuata mediante IBM SPSS version 20 (Armonk NY).

Risultati

Durante il periodo di osservazione, abbiamo rilevato 2 fratture con un tasso di incidenza di 0.07 fratture/pazienti-anno [95% CI 0.02-0.3] rispetto al periodo precedente al Den, dove si sono rilevate 22 fratture nell'arco di un periodo medio di dieci anni, con un tasso di incidenza di 0.17 fratture/pazienti-anno [95 CI 0.11-0.24] (Tabella 2).

La valutazione della BMD vertebrale dopo 2 aa di Den dimostrava un significativo aumento della densità minerale (da 0.816±0.19 a 0.95±0.16 gr/cm²; p<0.01) con un consensuale aumento del T-score vertebrale (da -2.12±0.35 a -1.67±0.35; p<0.02), mentre la BMD del femore e del radio non si modificavano (0.73±0.1 a 0.77±0.1 e 0.46±0.06 a 0.46±0.06 gr/cm² e con essi i relativi T score femorale e radiale (-1.86±0.21 versus -1.84±0.23-3.04±0.42 versus -3.19±0.45) (Tab.2). Nessuna modificazione significativa di Whole-PTH (89.31±19.9 versus 68.38±9.8pg/ml), 25OHD3 (24.02±2.75 versus 26.67±2.29ug/dl) e fosfatasi alcalina (78.46±12.7 versus 56.77±7.14UI) veniva rilevata.

T-score	pre	post	p
BMD vertebrale (gr/cm ²)	0.816±0.19	0.950±0.16	0.01
T-score vertebrale	(-2,12±0,35)	(-1,67±0,35)	0.02
BMD femorale (gr/cm ²)	0.73±0.1	0.77±0.1	ns
T-score femorale	(-1,86±0,21)	(-1,84±0,23)	ns
BMD radiale (gr/cm ²)	0.46±0.06	0.46±0.06	ns
T-score radiale	(-3,04±0,42)	(-3,19±0,45)	ns
Low-energy fracture (fratture/pazienti-anno)	0,17 CI 95% [0,11-0,24]	0,07 CI 95% [0,02-0,3]	

Tabella 2: Valori del metabolismo minerale osseo.

Discussione

In questo studio, della durata di 2 anni, abbiamo analizzato l'effetto del denosumab sulla BMD vertebrale, femorale e radiale, e ne abbiamo valutato l'impatto sul rischio fratturativo in pazienti sottoposti ad allotrapianto di rene *de novo*, portatori di fratture vertebrali *low-energy*. L'osteopatia post trapianto è una malattia ossea complessa, derivante dalle interazioni tra l'evoluzione dei processi patologici ereditati dall'uremia e i fattori peculiari relativi al trapianto di rene [10–12]. A queste eterogenee alterazioni si può affiancare la presenza di un'osteoporosi post-menopausale o senile, in quanto l'opzione trapianto è ormai allargata anche ai soggetti attempati.

Le lesioni istopatologiche rilevate nelle fasi precoci risentono delle alte dosi di steroide e la riduzione della densità minerale (tra il -3% e il -5% nei primi 6 mesi) rispecchia la riduzione e il malfunzionamento sia della quota cellulare osteoblastica che di quella osteoclastica, per l'effetto biologico dei corticosteroidi [13, 14]. Le lesioni istologiche osservate invece nel trapianto di lunga durata sono diverse. L'analisi comparata dei dati istomorfometrici e istodinamici degli studi biotici evidenzia un dato comune, costituito dalla mineralizzazione costantemente ritardata, malgrado livelli di calcitriolo rinormalizzati, presumibilmente per l'effetto sul turn-over osseo degli inibitori della calcineurina (aumento della matrice osteoide che non tende a mineralizzarsi correttamente) [15, 16].

Denosumab è un anticorpo monoclonale che si lega al RANKL e ne blocca l'attività, riducendo la sintesi, l'attività biologica e la sopravvivenza degli osteoclasti e in tal modo riduce il riassorbimento osseo. Benché i bifosfonati riducano in modo evidente la perdita di massa ossea [17], il loro utilizzo nei trapiantati è limitato per il rischio di nefrotossicità, per la scarsa compliance e perché sono controindicati in caso di deficit anche moderato della funzione renale; è inoltre controversa la reale efficacia nel prevenire le fratture. Sporadici sono gli studi sull'uso del denosumab nel trapianto di rene: Bonani M. et al. in una coorte di 46 pazienti, nell'ambito di uno studio aperto, prospettico e randomizzato, dimostravano un significativo incremento della BMD lombare (+4,6% nell'arco di 12 mesi) rispetto al gruppo di controllo (44 Pz: -0.5%) e un parziale miglioramento della BMD al femore e alla misurazione con QCT ad alta definizione di radio e ulna [18]. La brevità del follow-up non consentiva però una valutazione del rischio fratturativo. Brunova J. et al. utilizzavano Den in 63 pazienti osteoporotici sottoposti a trapianto d'organo, di cui 15 diabetici con trapianto combinato rene-pancreas, 14 pazienti con trapianto di fegato e 34 pazienti sottoposti a trapianto di rene. La durata della terapia (iniziata nel 2012 e protratta sino al 2017) era comunque, nella media, pari a 1.65±0.7 aa. L'aumento della BMD lombare rilevata mediante DEXA, dopo la somministrazione di Den, era significativo e molto sostenuto (+10.4±6.1%) con un declino considerevole dell'osteocalcina e dei beta-crosslaps [8]. In entrambi gli studi gli effetti collaterali erano stati modesti; in particolare, un incremento degli episodi di cistite nel primo studio e una lieve transitoria ipocalcemia nel secondo.

Nessuna segnalazione di osteonecrosi della mandibola (ONJ) viene riportata in letteratura nei pazienti con trapianto di rene, sebbene sia stata segnalata una incidenza di 0.0028 ONJ/pazienti-anno [95% CI 0.002-0.004] nei soggetti trattati per osteoporosi, soprattutto in pazienti oncologici che avevano ricevuto alte dosi di bisfosfonati e successivamente il denosumab [19].

Nel nostro studio durante il periodo di osservazione, il tasso di incidenza fratture/persona-anno si è ridotto, mentre la BMD e il T-score vertebrale sono aumentati. Modesti erano gli effetti rilevati sulla BMD femorale e del radio.

Il nostro studio risente della scarsa numerosità della coorte trattata, ma la scelta di selezionare i soli 13 pazienti con fratture low-energy nell'ambito della popolazione sottoposta a trapianto in follow-up nel nostro centro veniva fatta per cercare di minimizzare questa severa e invalidante complicanza, con un farmaco che garantisse compliance e sicurezza d'uso. Va sottolineato inoltre che il Den non va sospeso, perché la discontinuazione del farmaco induce una rapida perdita della massa ossea guadagnata [20].

Conclusioni

Il denosumab si è dimostrato un farmaco efficace nell'aumentare la massa ossea, ma sembra anche ridurre il rischio fratturativo nei pazienti trapiantati. Studi prospettici su larga scala dovranno essere condotti per confermare tali effetti nei pazienti trapiantati, anche attraverso un confronto diretto tra denosumab e bifosfonati, in termini di sicurezza ed efficacia nel prevenire le fratture nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res.* 1999 Mar;14(3):456-63. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.3.456>.
2. Prasad N, Jaiswal A, Agarwal V, Kumar S, Chaturvedi S, Yadav S, Gupta A, Sharma RK, Bhaduria D, Kaul A. FGF23 is associated with early post-transplant hypophosphataemia and normalizes faster than iPTH in living donor renal transplant recipients: a longitudinal follow-up study. *Clin Kidney J.* 2016 Oct;9(5):669-76. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw065>.
3. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jun;11(6):1093-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1161093>.
4. S D Boden, G Hair, L Titus, M Racine, K McCuaig, J M Wozney, M S Nanes. Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. *Endocrinology* 1997 Jul;138(7):2820-8. <https://doi.org/10.1210/endo.138.7.5125>.
5. M Nàcher, J Aubia, S Serrano, M L Mariño, J Hernández, J Bosch, A Díez, J M Puig, J Lloveras. Effect of cyclosporine A on normal human osteoblasts in vitro. *Bone Miner.* 1994 Sep;26(3):231-43. [https://doi.org/10.1016/s0169-6009\(08\)80172-9](https://doi.org/10.1016/s0169-6009(08)80172-9).
6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.
7. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *S. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9). Epub 2017 May 22.
8. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis Therapy With Denosumab in Organ Transplant Recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Apr 17;9:162. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00162>.
9. C. M. Klotzbuecher, P.D.Ross, P.B.Landsman, T.A. Abbott III, M Berger. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures. A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>.
10. L Martins, J Queirós, A Ferreira, A C Henriques, A M Sarmiento, M C Pereira, S Guimarães. Renal osteodystrophy: histologic evaluation after renal transplantation. *Transplant Pro* 2000 Dec;32(8):2599-601. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)01802-9](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)01802-9).
11. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, Crowley V, France MW, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):2021-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00445.x>.
12. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jul;36(1):160-6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8289>.
13. B A Julian, D A Laskow, J Dubovsky, E V Dubovsky, J J Curtis, L D Quarles. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991 Aug 22;325(8):544-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250804>.
14. F F Horber, J P Casez, U Steiger, A Czerniak, A Montandon, P Jaeger. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994 Jan;9(1):1-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090102>.
15. D Rolla, P Ballanti, L Marsano, G Bianchi, P Messa, E Paoletti, G Cannella. Bone disease in long-term renal transplant recipients with severe osteopenia: a cross-sectional study. *Transplantation* 2006 Mar 27;81(6):915-21. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000178376.02130.ca>.
16. Aubia J, Masmaran J, Serrano S, Lloveras J, Marinoso LI. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet* 1988; 123: 257 1-7. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000068869.21770.F6>.
17. K T Smerud , S Dolgos, I C Olsen, A Åsberg, S Sagedal, A V Reisæter, K Midtvedt, P Pfeffer, T Ueland, K Godang, J Bollerslev, A Hartmann. A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation. *Am J Transplant* 2012 Dec;12(12):3316-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04233.x>.
18. M Bonani, D Frey, J Brockmann, T Fehr , T F Mueller , L Saleh , A von Eckardstein , N Graf , R P Wüthrich. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J*

- Transplant 2016 Jun;16(6):1882-91.
<https://doi.org/10.1111/ajt.13692>.
19. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2022 Feb;37(2):340-348.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.4472>.
20. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. 2017 Dec;105:11-17
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.